

A형 간염

고려대학교 의과대학 내과학교실

이 창 홍

A형 간염은 생활환경이 개선되고 위생상태가 호전되면 특별한 예방대책이 없더라도 급격히 감소된다. 그러므로 지역적, 사회적, 경제적인 발전 정도에 따라 그 지역 인구의 항체 (anti-HAV) 보유율이 크게 차이를 보인다. 우리나라는 과거 20년 가까이 현증 A형 간염 환자를 경험하기가 극히 어려웠으나 최근 2~3년전부터 A형 간염이 갑자기 증가하고 1998년에는 전국적으로 현증 환자만 2000명 이상이 발생했던 것으로 알려져 있다. 이러한 이유는 여러 가지가 있겠으나 무엇보다도 우리나라 청소년층에 항체가 없는 인구가 20년전과 비교하여 현저히 증가하였다는 것이 가장 큰 원인이다. 먼저 A형 간염의 일반적인 역학에 관하여 간단히 언급한 후 우리나라의 실정을 소개한다.

(1) A형 간염의 역학

A형 간염은 6세 이하에서는 대다수가 증상이 없으며 증상이 있더라도 경미하여 간염으로 인지하지 못하고 지나가는 경우가 많다. Fig. 1의 (A)와 같은 지역 (아프리카 및 아시아의 일부, 중남미 일부 저개발 지역)에서는 전체 인구중 대부분이 항체를 보유하고 있어 현 주민에서는 현증 A형 간염을 찾기는 매우 어렵다. 그러나 대체로 6세 이후에 발생한 경우에는¹ 70% 이상이 전형적인 간염 증상을 보이고 연령이 증가할수록 현증 간염의 발현율과 치명율도 서서히 증가한다.

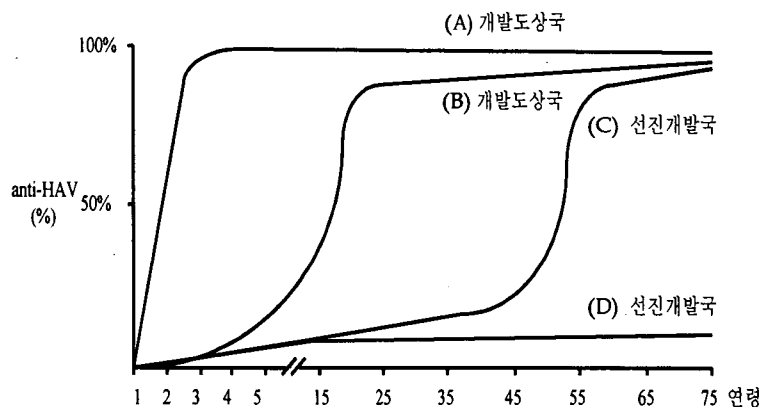


Fig 1. 연령에 따른 A형 간염 항체 보유율

개발 도상에 있는 국가나 지역의 유, 소아들은 상당수가 어릴때 감염되지 않고 성장하게 되어 (B)와 같이 소년기의 감염율이 높아지므로 현증 A형 간염이 (A)지역보다 오히려 증가된다. 이러한 지역은 대체로 주위가 (A)와 같은 유행지역과 인접해 있고 이들과 교류가 잦으므로 주민의 위생교육 만으로는 이러한 유행을 예방하기 쉽지 않다. 뿐만 아니라 일단 유행이 지나가서 일정 연령의 청소년들이 모두 항체를 가지게 되면 5~10년간 조용했다가 미감아들이 성장하면 다시 유행이 시작되는 주기적인 양상을 보이기도 한다. 중국의 상해가 이러한 유행의 대표적인 지역중 하나이며 지리적인 조건도 위에 언급한 바와 같이 인접한 주위가 모두 (A)에 해당되는 지역이다. 1980년도 상해 인구중 30세 이하의 anti-HAV 보유율은 50% 였다.² 상해에서는 1883년 약 30,000명의 환자가 발생한 A형 간염의 유행이 있었고 다시 1988년 초 급세기 최대인 약 30만명의 폭발적인 A형 간염의 발생이 있었다.³ 이 유행은 오염된 대합조개를 먹고 발생한 것이며 이러한 많은 환자가 단지 2개월간에 집중적으로 발생한 것이다.

생활환경과 위생상태가 선진국 수준에 이르면 A형 간염의 이환율은 급격히 감소하여 사회적인 접촉이 제한된 유아나 소아에서의 이환율은 아주 낮아지고 주로 성인층에서 환자와의 접촉을 통한 현증간염이 발생되지만 물론 이때도 큰 유행이 일어날 환경은 조성되어 있는 것이다 (C: 대부분의 선진국). 사회가 좀 더 발전되면 A형 간염은 군인, 유행지역으로의 해외 여행자, 마약 중독자, 탁아소 근무자등 특정한 감염 위험군 (risk group)에서 주로 발생된다 (D: 북미지역, 북,서구라파).

(2) 우리나라의 실정

1980년의 홍등이 보고한 우리나라 A형 간염항체의 발현율을 보면 1970년대 후반까지 우리나라의 실정이 Fig. 1의 (A) 또는 (B)와 비슷하였음을 알 수 있다 (Fig. 2).⁴당시 이 논문의 요점은 15세후는 우리나라 인구의 90%이상이 항체를 보유하고 있으므로 A형 간염이 유행해도 소년기 이후에는 환자가 생기지 않는다는 것이다. 그러나 이 당시의 자료에서 2~3세의 항체 보유율이 약 10%정도이고 4~7세가 25~50%라는 의미(Ref. 9 참조)는 이미 우리나라에서는 이 논문이 발표되기 5~6년전부터 A형 간염의 발생 자체가 둔화되었음을 암시하는 자료로 볼 수 있다.

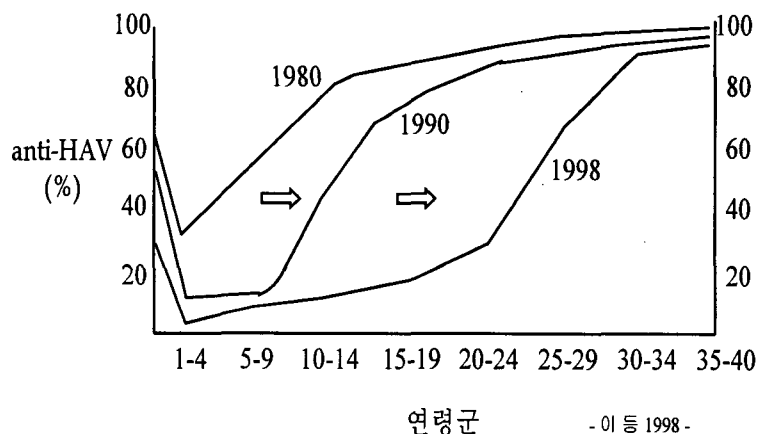


Fig. 2. 경인지역의 A형 간염 항체 보유율의 변화

이러한 사실은 그 후 1990년 및 1998년 이, 변, 정등이 과거 홍등의 방법과 동일하게 우리나라 A형 간염 항체의 발현율을 조사함으로써 명백해 졌다.^{5,6} 홍등의 보고후 약 20년이 지난 현재 우리나라 20세 미만의 항체 보유율은 20%에 미치지 못하며 모체항체(maternal antibody) 까지도 현저히 감소된 것으로 미루어 근래 15~20년간 우리나라에서 A형 간염의 발생은 미미하였고 그동안 주기적인 유행의 흔적도 없었음을 알 수 있다. 이러한 현상은 서울뿐 아니라 지방도 비슷하며 우리뿐 아니라 대만, 싱가포르 등 인근 국가도 비슷한 양상을 보인다.^{5,7,8} Fig. 1의 (C)에 해당되는 지역인 된 것이며 이와 함께 우리나라도 현증 A형 간염의 빈도가 증가할 수 있으며 집단 발생의 위험성도 있는 사회가 된 것이다.

근래 우리나라 성인 A형 간염의 발생이 점차 증가하고 있음은 서로가 경험하고 있는 실정이다. 필자가 경인지역 2개의 대형 종합병원을 대상으로 조사한 년도별 현증 A형 간염 발생은 Fig 3과 같으며 특히 1991~1993년 까지는 현증 A형 간염을 거의 찾아볼 수 없었으나 1995년부터 증가하기 시작하여 1996년은 벌써 전년도와 두 배가 넘는 발생을 보여주고 있고 1998년 상반기에는 100명을 상회하고 있음을 알 수 있다. 특히 1998년 상반기에는 전국 500병동 이상의 종합병원에서 현증 A형 간염으로 진단된 환자가 1000명을 넘고 있고 경인지역에서 좀 더 높은 발생율을 보여주고 있으며 조개류 등 해산물 섭취 해외 여행, 집단 생활 등 특정한 위험폭로요인이 없는 것이 특징이다.⁹ 일선 보건소나 개인의원, 군병원을 포함한 전국 환자 발생수를 조사하면 발생율은 훨씬 높을 것이며 불현 감염까지 계산한다면 몇몇 지역에서는 유행이라고 해도 무방할 감염환자 수에 도달할 가능성이 있다. 아마도 보고 되지 않은 산발적인 소규모의 집단 발생도 있을 것이며 혈액제제를 장기 투여 받는 사람들의 불안감도 점점 커지리라 생각된다.

그동안 주기적인 유행이 없었던 이유는 불확실하나 1970년대 중반 이후의 급속한 발전과 더불어 그간의 인적, 물적 교류가 거의 선진 개발국에 제한되었던 것도 원인의 하나가 될 것이다. 근래 국제화의 물결을 타고 인근 유행지역으로의 여행, 노동 인력의 유입, 각종 식품의 수입, 북한과의 관계개선, 최근의 IMF 사태로 인한 식품 및 개인 위생의 후퇴 등이 이러한 발생에 기여 했을 가능성도 있다. 그러나 Fig. 2를 보면

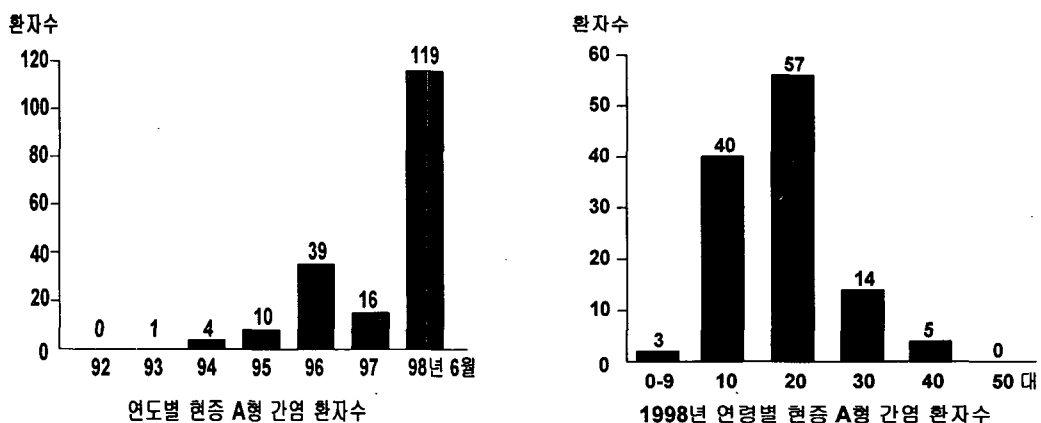


Fig 3. 경인지역의 현증 A형 간염

과거 20년간 우리나라 유 소아에서의 A형 간염 항체가 10%정도는 유지되어 온 것으로 보아 이러한 연령층에서 불현감염은 어느정도 계속되어 왔던 것으로 생각되며 이러한 토착화된 A형 간염이 어떠한 계기로 확산되었을 가능성도 있다. A형 간염은 RNA 바이러스는 특히 변이가 적은 바이러스로서 nucleotide의 변이가 10년에 10여개정도로 알려져 있다. 최근 우리나라에서 발견되는 A형 간염 바이러스는 50%는 유전자형 1A형의 consensus aminoacid sequence를 가지고 있고 나머지 50%는 이러한 아미노산 구조에 하나 또는 이를 포함한 둘의 특정변이가 발생된 것이 증명되었다. 이는 외국에서 보고된바 없는 특이 변이로서 이러한 변이가 발생하려면 몇 년 또는 몇 십년의 기간이 필요할 것이므로 우리나라에서 최근에 발생하는 A형 간염은 해외에서 유입된 것이 아니라 토착 A형 간염이 확산된 것으로 보는 것이 타당하다.

(3) A형 간염의 예방

현재 발생하는 A형 간염은 당연히 외국과 같은 보고체계가 있어야 하나 아직 우리나라에서는 적절한 보고체계가 없어 정확한 발생위험요인, 전파방식, 차단방법 등의 자료가 없는 실정이다. 그렇지만 A형 간염도 연령이 증가할수록 치명율이 증가하는 질환이며(1998년도 전반기 전격성간염 2예 사망) 이로 인한 경제적 손실도 만만치 않은 질환이라 국가적인 대책이 절실히 요구된다. 외국에는 4개의 회사에서 A형 간염에 대한 강력한 예방백신이 출현하여 판매되고 있으며 이 중 두회사의 제품이 국내에 수입되어 있다. 아직은 고가이므로 사용에 제한이 있으나 지금처럼 A형 간염이 확산되고 이에 대한 특별한 대책이 없으면 조속히 어떠한 지역 또는 연령을 대상으로 하여 비용효과에 대한 연구를 시행하여 일정대상에게는 백신을 접종하는 것도 훌륭한 예방방법으로 생각된다. A형 간염 백신에 관하여 간단히 언급한다.

HAV는 구조 중 중화항체가 결합하는 부위는 두 곳이며 이들 부위가 특정한 3차원적인 배열하여 항체와 결합된다. A형 간염의 유전자백신 제조가 어려운 것은 이러한 특성 때문이다. 그러나 이 특이 부분은 보존이 잘 되어 있어 (highly conserved area) 어떤 strain을 이용하더라도 효과적인 불활성 백신제조가 가능하다. 이상 현재 상품화된 백신들(HAVRIX (SmithKline Beecham) 및 VAQTA (Merck & Company Inc.) "formalin inactivated whole virus vaccine"으로 이미 구라과 및 동남아에서 수만명을 대상으로 안전성과 유효성이 입증된 백신이다. 이들 백신은 효과 지속기간도 20년 이상으로 추정되고 있으나 세포배양에 적용된 바이러스를 인성유아세포에서 증식시켜 분리한 후 불활성화 시킨 백신으로 제조 공정이 간단치 않고 판매 단가가 높다.

접종 스케줄은 초회 접종 1회 후 6~12개월에 1회의 추가접종을(booster)을 하는 방법이 보편적이며 모체 항체와의 관계가 불확실하여 적용대상은 2세 이상으로 하고 있다.¹⁰⁻¹²

접종후의 항체는 자연감염 후 획득한 항체에 비해 역가가 낮으므로 진단 목적의 검사법으로는 감지되지 않는 경우가 있다 (HAVAV-M-Abbott: 200mIU/ml 이상의 항체를 인지). 그러나 immune globulin사용에 따른 A형 간염의 예방에 대한 경험으로 미루어 볼 때 A형 간염은 10~20 mIU/ml 의 낮은 항체로도 예방이 가능하다고 알려지고 있어 이를 기준으로 하면 현재의 백신은 항체의 지속기간이 수십년 정도로 추산되고 있다.

인구의 90~100%가 평생면역을 얻을 수 있는 환경에서 A형 간염백신의 사용은 전혀 급한 일이 아니다. 성인의 대부분이 항체가 없는 환경에서는 감염 위험군 (risk group)을 설정하여 이들을 대상으로 접종하는것이 바람직하다.¹³ 그러나 A형 간염은 특별한 위험군과 무관한 환자의 발생율이 전체의

50%를 상회한다. 우리나라는 현재의 추세라면 앞으로 빠른 시일 내에 30대 이하의 전 인구에서 A형 간염백신의 사용을 검토해야 할 것이다. 앞으로 효과가 높으면서 지속기간이 길고 안전하고 저렴하며 편리한 경구용 백신이 개발된다면 A형 간염의 확실한 퇴치방법은 백신을 이용한 "universal vaccination"일 것이다.

References

1. Gust ID, Lehmann NI, Lucas CR: Relationship between prevalence of antibody to hepatitis A antigen and age: a cohort effect ? J Infect Dis 138:425, 1978
2. Hu M, Schenzle D, Deinhardt F, Scheid R: Epidemiology of hepatitis A and B in the Shanghai area: Prevalence of serum markers. Am J Epidemiol 120:404, 1984
3. Halliday ML, Kang LY, Zhou TK et al: An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of clams in Shanghai, China. J Infect Dis 164:852, 1991
4. 홍원선, 김정룡: 서울지역에 있어서의 A 형 간염 및 B 형 간염 바이러스 감염에 관한 혈청 역학적 조사. 대한내과학회잡지 25:19, 1982
5. 변관수, 권소영, 신상원, 김진호 이창홍, 조경환, 홍명호, 김주현: 경인지역에서의 A형 간염 바이러스 감염의 역학적 연구 (초록). 대한내과학회잡지 (제43차 추계학술대회 초록집) 20, 1991
6. 정길만, 연중은, 박영태, 김진호, 권소영, 변관수, 이창홍: 서울 지역에서 A형 간염바이러스의 감염에 관한 역학적 조사 (초록). 대한소화기학회지 27(Suppl 2):117, 1995
7. 임동석, 조규혜, 김학철: 1989년 전북 서북부지역에서의 A 형 바이러스성 간염의 역학적 조사. 대한내과학회잡지 43:57, 1992
8. Shapiro CN, Margolis HS: Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. J Hepatol 18 (Suppl 2):S11, 1993
9. 이창홍, 정규원, 문영명, 유재영, 서동진, 이효석, 변관수, 이정일, 백승운, 안득수, 김세종, 정준모, 양용석, 김정순, 최보율: 현증 A형 간염의 전국적인 발생현황(1997-1998)-Multicenter study-대한소화기학회 추계학술대회 발표예정
10. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al: A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. N Engl J Med 327:453, 1992
11. Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Miller W, Kuter B, et al: Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. J Hepatol 18(Suppl 2):S32, 1993
12. Kozik CA, et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 271:1328, 1994
13. Margolis HS, Shapiro CN: Considerations for the development of recommendations for the use of hepatitis A vaccine. J Hepatol 18(Suppl 2):S56, 1993